



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2026-B-175 Inclisiran

Stand: August 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Inclisiran zur Behandlung der primären familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

LDL-Apherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

LDL-Apherese:

Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren

Ezetimib:

- Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben
- IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib

AM-RL Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V

- Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016
- Alirocumab vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016
- Bempedoinsäure/Ezetimib vom 15. April 2021
- Bempedoinsäure vom 15. April 2021
- Inclisiran vom 15. Juli 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Inclisiran
zur Behandlung der primären familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<u>AM-RL Anlage III: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung</u> 35. Lipidsenker 35a. Evolocumab 35b. Alirocumab 35c. Inclisiran
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inclisiran C10AX16 Leqvio	Zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Ziele nicht erreichen, oder - allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist <u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). <u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). [...] (FI Prava-Teva 2024-02)
Atorvastatin C10AA05 generisch	<u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie,

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. <u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Atorvastatin Hennig 2024-08)
Fluvastatin C10AA04 generisch	<u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. <u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fluvastatin ratiopharm 2021-11)
Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin ratiopharm	<u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend ist. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. <u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Rosuvastatin ratiopharm 2023-10)
Simvastatin C10AA01 generisch	<u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig wird begleitend zu Diät und anderen lipid-senkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. <u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). (FI Simva-Hennig 2023-02)
Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo 2025-01)
Lovastatin C10AA02 generisch	1. Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. 2. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. 3. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. (FI Lovabeta, Lauer Taxe 2026-07)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fibrate

Fenofibrat C10AB05 generisch	Lipidil 200 mg ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerten, – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, – bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Lipidil 2022-04)
Bezafibrat C10AB02 generisch	Bezafibrat-ratiopharm® 200 mg Filtabletten sind angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat-ratiopharm 2014-04)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird – primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <u>Primäre Prävention</u> Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1). (FI Gevilon 2024-07)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)

Colesevelam C10AC04 Cholestagel	Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Cholestagel 2024-06)
Colestyramin C10AC01 Generisch	– Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. – Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. – [...] (FI Colestyramin-ratiopharm 2021-02)

PCSK9-Inhibitoren

Evolocumab C10AX13 Repatha	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: – in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist

Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

[...]

(FI Repatha, 2025-12)

Alirocumab
C10AX14
Praluent

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie:

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:

Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:

- in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapieprinzipien oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Praluent, 2025-10)

Andere Lipidsenker

Ezetimib C10AX09 Ezetrol	<u>Primäre Hypercholesterinämie</u> Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetrol ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. <u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Ezetrol ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. [...] (FI Ezetrol 2024-03)
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy	<u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Inegy ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin. <u>Hypercholesterinämie</u> Inegy ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: – Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht – Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden [...] (FI Inegy 2024-03)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ezetimib/ Atorvastatin C10BA05 Atozet	<u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin. <u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: – Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht – Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden [...] (FI Atozet 2024-03)
ACL-Hemmer	
Bempedoinsäure C10AX15 Nilembo	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Nilembo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: – in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. (FI Nilembo, 2025-05)
Bempedoinsäure/ Ezetimib C10BA10 Nustendi	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: – in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4),

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

(FI Nustendi, 2025-05)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2026-B-175 (Beratung nach § 35a SGB V) Inclisiran

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Juli 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASCVD	Atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular disease
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LoE	Level of Evidence
MACE	Major cardiovascular events
MI	Myocardial Infarction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK	Proprotein convertasen subtilisin/kexin-9 inhibitors
PVD	Peripheral Vascular Disease (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 02.03.2026 abgeschlossen. Am 07.07.2026 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2.930 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR identifiziert.

3.3 Leitlinien

Patel SB et al., 2025 [5].

American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia.

Zielsetzung/Fragestellung

- This guideline focuses on critical aspects of risk assessment and the benefits and harms of newer pharmacologic treatment options for adults with dyslipidemia and their impact on individual patient-important atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)-related outcomes.
- This 2025 clinical practice guideline serves as a focused update of the 2017 AACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft teilweise zu (keine Patientenvertretung).
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft nicht zu (keine Angaben).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (Medline), Cochrane Database of Systematic Reviews, and clinicaltrials.gov were searched for English-language studies published from database inception until November 7, 2023.
- An updated literature search was performed before review and approval by AACE leadership to identify any additional RCTs published before May 31, 2024.

LoE/GoR

Nach GRADE:

Table 1
American Association of Clinical Endocrinology Recommendation Grading System^a

Recommendation type	Definition	Certainty of the evidence	
Strong: AACE recommends for/against...	High confidence in the estimate of effect across outcomes. Most informed patients would choose the recommended option.	High	⊕⊕⊕⊕
		Moderate	⊕⊕⊕○
Conditional: AACE suggests for/against...	Lower confidence in the estimate of effect across outcomes. Patient choices may vary based on values and preferences.	Moderate	⊕⊕⊕○
		Low	⊕⊕○○
No recommendation		Very low	⊕○○○
Good practice statement ^b	Ungraded guidance statements	Insufficient	
		None	

^a Adapted from GRADE system for assessing the certainty of evidence and developing evidence-based recommendations (Guyatt 2008, Balshem 2011, Alonso-Coello 2016)²⁵⁻²⁷.

^b Consistent with the GRADE methodology, good practice statements will be clear and actionable. Task forces will label good practice statements as ungraded, transparently report judgments that consider benefits and harms, and clearly document rationale of statement to indirect evidence.

- The wording of the recommendations reflected the strength and direction of the recommendation, and the certainty of the evidence was listed parenthetically:

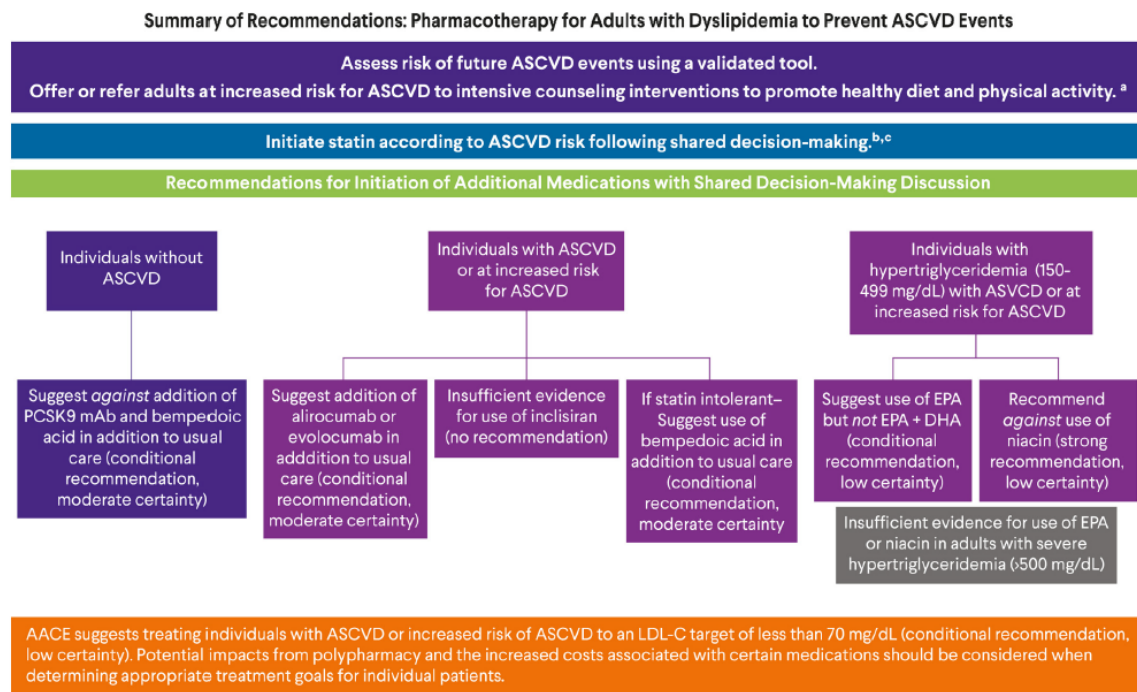
Example Language for GRADE Summary of Findings Tables

Example magnitude of effect	Wording used to describe the effect for an outcome	Certainty in the estimate of effect	Wording used to describe our certainty in the effect for an outcome
Absolute risk estimate is at or near MID	Trivial increase/decrease in the outcome	High Moderate Low	There is... There is probably.. There may be..
Absolute risk estimate is larger than MID	Small to moderate increase/decrease in the outcome	High Moderate Low	There is... There is probably.. There may be..
Absolute risk difference is substantially larger than MID	Large increase/decrease in the outcome	High Moderate Low	There is... There is probably.. There may be..

Abbreviation: MID = minimally important difference in absolute risk.

Adopted from GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions.²⁸

Empfehlungen



The 2025 updated recommendations for additional medications were developed using the GRADE framework focused on patient-important outcomes including mortality, ASCVD events, and treatment discontinuations. Current evidence does not show meaningful improvement in prediction of ASCVD risk with the addition of non-traditional risk factors (i.e. CAC score, ApoB, or Lp(a)) to the risk model. Shared decision-making should include a discussion of the benefits and harms of individual medications, costs, resource utilization, and access to healthcare. For specific recommendations related to use of statins, refer to the 2022 AACE Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan and the 2022 USPSTF Recommendation Statement on Statin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease.^{b,c}

^a US Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Cardiovascular Disease Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(4):367–374. doi:10.1001/jama.2022.10951

^b Blonde L, Umphierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocrine Practice*. 2022;doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002

^c US Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746–753. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044>

Fig. Summary of Recommendations: Pharmacotherapy for Adults with Dyslipidemia to Prevent ASCVD Events.

PCSK9 Monoclonal Antibodies

Recommendation 2. In adults with dyslipidemia who are on maximally tolerated statins and have ASCVD or are at increased risk for ASCVD but who are not at goal (LDL-C <70 mg/dL), AACE suggests for the use of evolocumab or alirocumab in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Recommendation 3. In adults with dyslipidemia who do not have ASCVD and who may tolerate other lipid-lowering medications, AACE suggests against the use of evolocumab or alirocumab in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Table 5
Summary of Findings: Evolocumab Compared With Usual Care^a for Adults With Dyslipidemia

Outcomes, ^b mean follow-up 1.7 years	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI) ^c		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with evolocumab		
All-cause mortality	39 381 (17 RCTs)	RR 1.03 (0.90-1.17)	24 per 1000	1 more per 1000 (2 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	38 413 (15 RCTs)	RR 1.04 (0.87-1.23)	14 per 1000	1 more per 1000 (2 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Myocardial infarction	36 229 (10 RCTs)	RR 0.73 (0.66-0.82)	39 per 1000	11 fewer per 1000 (13 to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Evolocumab results in a small reduction in myocardial infarction.
Stroke	35 575 (9 RCTs)	RR 0.79 (0.66-0.94)	16 per 1000	3 fewer per 1000 (5 to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Evolocumab probably does not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Coronary revascularization	35 635 (10 RCTs)	RR 0.78 (0.71-0.85)	63 per 1000	14 fewer per 1000 (18 to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful decrease in coronary revascularization.
Discontinuation due to adverse events	33 909 (14 RCTs)	RR 1.03 (0.90-1.17)	16 per 1000	0 fewer per 1000 (2 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful increase in discontinuation due to adverse events.
PVD events, median follow-up 2.2 years	27 564 (1 RCT)	HR 0.58 (0.38-0.88)	4 per 1000	2 fewer per 1000 (3 to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High ^e	Evolocumab does not result in a clinically meaningful reduction in PVD events.

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MID = minimally important difference; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.

^a May include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.

^b All outcomes were rated as critical except for PVD events, which were rated as important for clinical decision-making.

^c The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

^d The CI for the pooled effect estimate crossed the threshold for a clinically important difference. An MID of 5 per 1000 participants was used for all outcomes except coronary revascularization, where an MID was set at 50 per 1000 participants.

^e Prespecified post hoc analysis and reported in a separate publication.

Table 6
Summary of Findings: Alirocumab Compared With Usual Care^a for Adults With Dyslipidemia

Outcomes, ^b mean follow-up 3.1 years	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI) ^c		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with alirocumab		
All-cause mortality	27 147 (22 RCTs)	RR 0.83 (0.72-0.95)	33 per 1000	6 fewer per 1000 (9 to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Alirocumab probably results in a trivial decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	26 294 (22 RCTs)	RR 0.86 (0.73-1.02)	23 per 1000	3 fewer per 1000 (6 to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Alirocumab probably does not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Myocardial infarction	25 326 (14 RCTs)	RR 0.76 (0.54-1.06)	74 per 1000	18 fewer per 1000 (34 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Alirocumab probably results in a small reduction in myocardial infarction.
Stroke	24 753 (13 RCTs)	RR 0.75 (0.60-0.95)	13 per 1000	3 fewer per 1000 (5 to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Alirocumab probably does not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Coronary revascularization	24 753 (13 RCTs)	RR 0.90 (0.82-0.98)	74 per 1000	7 fewer per 1000 (13 to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Alirocumab does not result in a clinically meaningful reduction in coronary revascularization.
Discontinuation due to adverse events	26 999 (19 RCTs)	RR 1.04 (0.93-1.17)	42 per 1000	2 more per 1000 (3 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Alirocumab probably does not result in a clinically meaningful increase in discontinuation due to adverse events.
PVD events, median follow-up 2.8 years	18 924 (1 RCT)	HR 0.69 (0.54-0.89)	15 per 1000	5 fewer per 1000 (7 to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{d,e}	Alirocumab probably results in a trivial reduction in PVD events.

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.

^a May include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.

^b All outcomes were rated as critical except for PVD events, which were rated as important for clinical decision-making.

^c The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

^d The CI for the pooled effect estimate crossed the threshold for a clinically important difference.

^e Prespecified post hoc analysis and reported in a separate publication.

Hintergrund

Summary of the Evidence

The evidence informing the recommendations for evolocumab and alirocumab was derived from a published systematic review of moderate quality.⁵¹ For evolocumab, 17 RCTs were included in the review with 39 381 participants and a weighted mean follow-up of 1.7 years. For alirocumab, there were 22 trials with 27 097 participants and a mean follow-up of 3.1 years. Not all trials contributed events for each outcome as some trials only reported on mortality or CV events as part of their safety analysis. Participants in the included trials comprised adults with LDL-C levels 70 mg/dL or as high as 160 mg/dL on statin or on no statin, with or without CVD, with or without heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) and with or without DM.⁵¹ A small trial (N 49) with evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) was also included.⁵² While all trials were placebo-controlled, participants were continued on other lipid-lowering medications including statins (if tolerated) and ezetimibe as indicated by their CV risk status.

Most of the events used to build the evidence profile and to inform the judgments in the Evidence-to-Decision Framework came from 2 single large RCTs with prespecified CV outcomes: FOURIER (N 27 594)⁵³ for evolocumab with a median follow-up of 2.2 years, and ODYSSEY OUTCOMES (N 18 924)⁵⁴ for alirocumab with 2.8 years of median follow-up. Participants in these 2 secondary prevention trials had LDL-C of 70 mg/dL on statin with or without ezetimibe at the time of enrollment. In FOURIER, participants had stable CVD (>3 years since their last MI or ischemic stroke) and if randomized to evolocumab received either 140 mg every 2 weeks or 420 mg subcutaneously every 4 weeks.⁵³ ODYSSEY OUTCOMES enrolled adults with a recent history of acute coronary syndrome (median of 2.6 months since their acute event).⁵⁴ Alirocumab was administered at a dose of 75 mg subcutaneously every 2 weeks with adjustments during follow-up to keep the LDL-C in the 25 to 50 mg/dL range. It is important to note that the effects of evolocumab and alirocumab on PVD outcomes were informed by prespecified post hoc analyses from the FOURIER trial for evolocumab and from ODYSSEY OUTCOMES for alirocumab.^{55,56}

The summary of the certainty of evidence and magnitude of effects is shown in the Summary of Findings for evolocumab (Table 5) and for alirocumab (Table 6). [...]

Overall, there was moderate certainty of evidence for evolocumab based on the lowest level of certainty across the critical outcomes, which included stroke. Based on the summary estimates of effect from the included RCTs, the task force determined that evolocumab does not result in a clinically meaningful difference in the risk of all-cause mortality, CV-related mortality, stroke, coronary revascularization, PVD events, or discontinuation due to adverse events compared with usual care. The addition of evolocumab to usual care leads to a small decrease in risk of MI. For alirocumab, the certainty of evidence was moderate across all outcomes. The task force determined that it does not result in a clinically meaningful difference in the risk of CV-related mortality, stroke, coronary revascularization, or discontinuation due to adverse effects but does lead to a small decrease in the risk of MI and trivial reductions in PVD events and all-cause mortality when compared with usual care.

Benefits and Harms

CV events with evolocumab and alirocumab were slightly lower than events observed with usual care alone, with the greatest difference of 14 fewer per 1000 participants (95% confidence interval [CI] 18 to 9 fewer) reported for coronary revascularizations in the case of evolocumab and 18 fewer per 1000 participants (95% CI 34 fewer to 4 more) for MI with alirocumab. However, these decreases did not reach the clinically meaningful threshold set by the task force. The absolute risk difference when adding evolocumab to treatment with or without statin for MI was 11 fewer per 1000 participants (95% CI 13 to 7 fewer) and, when adding alirocumab for coronary revascularization, 7 fewer (95% CI 13 to 1 fewer) per 1000 participants. For stroke prevention, the risk difference for evolocumab and alirocumab was similar with 3 fewer events (95% CI 5 to 1 fewer) per 1000 participants.

The risk difference for PVD events was 2 fewer events per 1000 participants (95% CI 3 to 1 fewer) with evolocumab and 5 fewer per 1000 participants (95% CI 7 to 2 fewer) with alirocumab. While the addition of alirocumab to usual care led to 6 fewer all-cause deaths per 1000 participants (95% CI 9 to 2 fewer), evolocumab did not result in a clinically meaningful decrease in risk of all-cause or CV mortality rates, ranging from 2 fewer to 4 more deaths. The increase in the number of participants discontinuing treatment due to adverse events was not clinically meaningful for the addition of evolocumab (range from 2 fewer to 4 more) or alirocumab (range from 3 fewer to 7 more) when compared with usual care alone. It is important to note that the rates of events per 1000 participants are not comparable across the 2 PCSK9 inhibitors because the studies providing the evidence for each agent differed in terms of population and duration of follow-up.

The task force judged there to be small desirable effects based on the small decrease observed for MI with the addition of evolocumab and alirocumab compared with placebo. The undesirable effects were based on the number of participants who discontinued treatment due to adverse events, which were judged to be trivial and consisted mainly of local injection site reactions. Overall, the balance of benefits and harms was judged to be small and slightly favored the use of evolocumab or alirocumab in addition to usual care.

Referenzen

51. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;43(7):e17ee25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>
52. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341e350. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61374-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61374-x)
53. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18): 1713e1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
54. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22): 2097e2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation*. 2020;141(20):1608e1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524>
56. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338e350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>

Inclisiran

Recommendation 4. There is insufficient evidence to make a recommendation for or against the use of inclisiran.

(No recommendation, insufficient evidence)

Table 7
Summary of Findings: Inclisiran Compared With Usual Care^a for Adults With Dyslipidemia

Outcomes, ^b follow-up 30-77 weeks	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI) ^c		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with inclisiran		
All-cause mortality	3739 (4 RCTs)	OR 1.01 (0.59-1.71)	15 per 1000	0 fewer per 1000 (6 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ Low ^{d,e}	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	3655 (3 RCTs)	OR 1.11 (0.56-2.23)	8 per 1000	1 more per 1000 (4 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ Low ^{d,e}	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Stroke	3174 (2 RCTs)	OR 0.69 (0.11-4.21)	9 per 1000	3 fewer per 1000 (8 fewer to 29 more)	⊕⊕○○ Low ^{d,e,f}	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Myocardial infarction	3655 (3 RCTs)	OR 0.85 (0.36-1.98)	23 per 1000	3 fewer per 1000 (14 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ Low ^{d,e}	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in myocardial infarction.
Discontinuation due to adverse events	3737 (4 RCTs)	OR 1.21 (0.77-1.88)	20 per 1000	4 more per 1000 (4 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ Low ^{d,e}	Inclisiran may not result in a clinically meaningful increase in discontinuation due to adverse events.
Coronary revascularization	Not measured					
PVD events	Not measured					

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; OR = odds ratio; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.

^a Usual care may include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.

^b All outcomes were rated as critical except for peripheral vascular disease events, which were rated as important for clinical decision-making.

^c The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

^d The systematic review authors rated the trials as high risk of bias for incomplete reporting and selective reporting of lipid outcomes. The task force judged that these concerns did not apply to this outcome so chose not to rate down for risk of bias.

^e Rated down 2 levels as there were relatively few events and the CI includes appreciable benefit and harm.

^f There were few events and 2 studies included for this outcome, leading to the potential for the I^2 value to be overestimated so the task force did not rate down for inconsistency.

Hintergrund

Summary of the Evidence

The evidence informing the recommendations for inclisiran was derived from a published systematic review of moderate quality.⁶⁹ The systematic review included 4 RCTs, reported in 3 publications, with LDL-C reduction endpoints that also reported CV events or mortality as part of the safety analyses.⁷⁰⁻⁷² The trials included 4226 participants, with a time of follow-up ranging from 8 to 77 weeks. ORION 1, 9, 10, and 11 were the major trials that contributed to the evidence profile. The latter 3 were phase 3 clinical trials that tested inclisiran at the currently approved dose of 284 mg for a period of 18 months.^{70,72} Participants in the trials included adults at increased risk for CV events who were taking maximally tolerated statin doses, or on no statin due to intolerance, and who had elevated LDL-C levels (≥ 70 mg/dL if with ASCVD; ≥ 100 mg/dL if with an ASCVD risk equivalent). Individuals with ASCVD equivalent included those with HeFH, T2D, or a predicted 10-year risk of $>20\%$ using FRS for CVD or equivalent. While all trials were placebo-controlled, participants were allowed to continue use of other lipid-lowering medications such as statins (if tolerated) and ezetimibe.

The phase 3 clinical trials contributed to all but 2 of the CV and mortality outcomes of interest (all-cause mortality, CV mortality, stroke, and MI) that were reported as part of their safety analysis. Moreover, the event rates of the reported outcomes of interest were low. None of the trials in the meta-analysis reported incidence of PVD events or coronary revascularization, so these outcomes were not included in the evidence profile.

Overall, there were few trials and events and the CIs included appreciable potential benefit and harm, which led the task force to rate the certainty of evidence as low. Given the uncertainty and limited evidence base, the task force determined there was insufficient evidence at this time to make a recommendation for or against the use of inclisiran. Moreover, the task force awaits the completion of longer-term studies to better understand the impact of inclisiran on CV events and mortality. The summary of the certainty of evidence and magnitude of desirable and undesirable effects are shown in the Summary of Findings table (Table 7 and Appendix G).

Benefits and Harms

The summary of evidence shows no clinically important differences in mortality and CV events with the addition of inclisiran to usual care compared with usual care alone. As shown below, the greatest difference in absolute risk was 3 fewer strokes per 1000 participants (95% CI 8 fewer to 29 more) and 3 fewer MIs per 1000 participants (95% CI 14 fewer to 21 more); however, these decreases are not clinically meaningful. Similarly, the addition of inclisiran made no clinically meaningful difference in all-cause mortality and CV-related mortality with absolute risk rates ranging from 6 fewer but up to 10 more deaths per 1000 individuals. The task force judged the desirable effects to be trivial based on the current data.

The estimate of undesirable effects was derived from the number of participants who discontinued treatment with inclisiran due to adverse events. Adverse events reported in trials included injection site reactions and bronchitis. The task force judged the undesirable effects to be trivial (range from 4 fewer to 17 more treatment discontinuations per 1000 individuals).

Referenzen

69. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A, Toth PP, Borghi C. Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies. *Am Heart J Plus.* 2022;13:100127. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100127>
70. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520e1530. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913805>
71. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15): 1430e1440. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615758>
72. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507e1519. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387>

Bempedoic Acid

Recommendation 5. In adults with dyslipidemia who are statinintolerant and have ASCVD or are at increased risk for ASCVD, AACE suggests for the use of bempedoic acid in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Recommendation 6. In adults with dyslipidemia who do not have ASCVD and can tolerate other lipid-lowering medications, AACE suggests against the use of bempedoic acid in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Table 8
Summary of Findings: Bempedoic Acid Compared With Usual Care^a for Adults With Dyslipidemia

Outcomes, ^b follow-up 12 weeks to 3.4 years	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI) ^c		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with bempedoic acid		
All-cause mortality	17 865 (6 RCTs)	RR 1.19 (0.73-1.93)	52 per 1000	10 more per 1000 (14 fewer to 48 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Bempedoic acid probably does not result in a clinically meaningful decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	17 323 (4 RCTs)	RR 1.05 (0.89-1.24)	32 per 1000	2 more per 1000 (4 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ High	Bempedoic acid does not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Myocardial infarction	17 383 (5 RCTs)	RR 0.76 (0.65-0.89)	44 per 1000	11 fewer per 1000 (15 to 5 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Bempedoic acid results in a small reduction in myocardial infarction.
Stroke	17 323 (4 RCTs)	RR 0.87 (0.69-1.08)	20 per 1000	3 fewer per 1000 (6 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Bempedoic acid probably does not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Coronary revascularization	17 924 (7 RCTs)	RR 0.82 (0.73-0.92)	70 per 1000	13 fewer per 1000 (19 to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	Bempedoic acid does not result in a clinically meaningful reduction in coronary revascularization.
Discontinuation due to adverse events	17 323 (4 RCTs)	RR 1.21 (1.01-1.45)	99 per 1000	21 more per 1000 (1 to 45 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	Bempedoic acid probably results in a moderate increase in discontinuation due to adverse events.
PVD events	3353 (3 RCTs)	RR 0.41 (0.18-0.96)	11 per 1000	6 fewer per 1000 (9 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low ^e	Bempedoic acid may result in a trivial decrease in PVD events.

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.

^a Usual care may include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.

^b All outcomes were rated as critical except for peripheral vascular disease events, which were rated as important for clinical decision-making.

^c The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

^d The CI for the pooled effect estimate crossed the threshold for a clinically important difference.

^e Rated down 2 levels as there were relatively few events and the CI includes appreciable benefit and harm.

Hintergrund

Summary of the Evidence

The evidence informing the recommendations for bempedoic acid (BA) was derived from a meta-analysis of 7 RCTs involving 17 924 participants and a length of follow-up ranging from 4 weeks to 3.4 years.⁷⁴⁻⁸⁰ Populations included in all trials were adults with elevated LDL-C, with or without HeFH, with or without CVD, on maximally tolerated statins. The CLEAR trials assessed the effects of the currently approved bempedoic dose of 180 mg a day.^{74,76,78,79} Statin use varied across these trials, ranging from 8%⁷⁹ to 99%.⁸⁰ The CLEAR Outcomes trial,^{79,81} with 13 970 participants, 70% of them with established ASCVD and only 22% on statin therapy, contributed the majority of the events. The following outcomes were assessed: all-cause mortality, CV-related mortality, any MI, any stroke, coronary revascularization, and discontinuation due to adverse events. The outcome of PVD was reported in all trials except one⁷⁹ as noncoronary revascularization.

The summary of the certainty of evidence and magnitude of effects is shown in the Summary of Findings table (Table 8). The full GRADE evidence profile can be found in Appendix H.

Overall, there was moderate certainty of evidence based on the critical outcomes of all-cause mortality, stroke, and treatment discontinuation. The outcome of PVD events was rated as low certainty of evidence; however, it was judged as important but not critical for decision-making by the task force.

Benefits and Harms

The Summary of Findings show that there is likely no clinically relevant reduction in all-cause mortality, CVD-related mortality, stroke, or coronary revascularization with use of BA. However, BA results in a small reduction in MI. Absolute risk rates with BA per 1000 participants ranged from 14 fewer to 48 more for all-cause deaths, 4 fewer to 8 more for CV deaths, and 6 fewer to 2 more for strokes. BA resulted in 11 fewer MIs (95% CI 15 to 5 fewer) and 6 fewer PVD events (9 to 0 fewer) per 1000 participants. The estimate of undesirable effects was derived from the number of participants who discontinued treatment with BA due to adverse events. Examples of adverse events reported in the trials included occurrences of gout, cholelithiasis, and tendon rupture.

The absolute risk rate for treatment discontinuation with BA was deemed moderate with 21 more discontinuations due to adverse events per 1000 participants (95% CI 1 to 45 more). When evaluating the overall evidence, task force members placed more value on the potential decrease in MI and PVD events than on the potential harm from adverse events. The task force judged the balance to favor the use of BA in addition to usual care for adults with elevated LDL-C levels on maximally tolerated statin who have ASCVD or are at high-risk for ASCVD and recommended that those individuals be informed of the potential adverse events.

Referenzen

74. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277: 195e203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
75. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593e603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
76. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780e1788. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
77. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):676e683. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302677>
78. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
79. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353e1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
80. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022e1032. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803917>
81. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, et al. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2024;18(1): e59ee69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.10.011>

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), 2025 [1, 2, 3, 4].

Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie, Langfassung, Vers. 2.3.

Zielsetzung/Fragestellung

- Primäres Ziel der Leitlinie ist die Optimierung von Beratung und Entscheidungsfindung: Patient*innen und Ärzt*innen sollen darin unterstützt werden, gemeinsam und auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu verschiedenen Handlungsoptionen zu entscheiden und dabei die individuellen und subjektiven, behandlungsrelevanten Bedürfnisse und Präferenzen der Patient*innen zu berücksichtigen.
- Weitere Zielsetzungen lauten:
 - Überdiagnostik und Überversorgung bei geringem kardiovaskulärem Risiko vermeiden;
 - Personen mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko identifizieren und gemeinsam mit ihnen Schritte zu dessen Senkung erarbeiten; die Erkrankungs- und
 - Sterberate an kardiovaskulären Erkrankungen senken.
- Zielgruppe der Leitlinie sind erwachsene Personen, die im Rahmen der **kardiovaskulären Primärprävention (d.h. ohne bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)** auf hausärztlicher Versorgungsebene beraten bzw. behandelt werden. Die besonderen Belange von Menschen mit Diabetes mellitus, Menschen unterschiedlicher Altersgruppen, Menschen mit Migrationshintergrund und Menschen mit zwei oder mehr chronischen Erkrankungen wurden, soweit möglich, herausgearbeitet und berücksichtigt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Initial erfolgte ein systematischer Review von Leitlinien. Wurden im Rahmen des LL-Reviews hochwertige, d.h. mit niedrigen Verzerrungsrisiko basierend auf der Einschätzung mit dem ROBIS-Tool behaftete Übersichtsarbeiten und Evidenzsynthesen identifiziert, wurden diese als Ausgangspunkt für weitere Recherchen bzw. zur Beantwortung der Schlüsselfragen genutzt. Die Autor*innen entschieden in enger Abstimmung mit den Mitgliedern der Leitliniengruppe, ob Aktualisierungen der vorliegenden Recherchen oder De-Novo-Recherchen notwendig waren.
- Zu dem relevanten Kapitel 9.1 der Leitlinie (Cholesterinsenkung) wurden neben dem Leitlinienreview auch de novo Recherchen in Medline über PubMed und Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), 09/10 2023, durchgeführt.

LoE/GoR

GRADE:

- Sehr gering: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
- Gering: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.
- Moderat: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.
- Hoch: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung unser Vertrauen in den Effektschätzer verändert.

Kodierung der Empfehlungsstärke

Kode	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke – soll / soll nicht
B	mittlere Empfehlungsstärke – sollte / sollte nicht
0	niedrige Empfehlungsstärke - kann

Empfehlungen

9.1-5 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024

Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko $\geq 20\%/10$ Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden. Zur Wirksamkeit der PCSK9-Hemmer im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte kann bei Menschen in der Primärprävention keine evidenzbasierte Aussage gemacht werden.

Empfehlungsgrad: 0

Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.

9.1-5 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024		
Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko $\geq 20\%/10$ Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden. Zur Wirksamkeit der PCSK9-Hemmer* im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte kann bei Menschen in der Primärprävention keine evidenzbasierte Aussage gemacht werden. * Verordnung zu Lasten der GKV nur zulässig bei Personen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und Indikation zu einer Lipid-Apherese.	Empfehlungsgrad 0	Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (272–276)		
Für den Vergleich Ezetimib als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 0,99 [95% KI: 0,92; 1,06]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,97 [95% KI: 0,87; 1,09]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,87 [95% KI: 0,80; 0,94]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,82 [95% KI: 0,71; 0,96]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Krebserkrankungen (RR 1,01 [95% KI: 0,92; 1,11])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Frakturen (RR 1,01 [95% KI: 0,92-1,11])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Neurokognitive Ereignisse (RR 1,48 [95% KI: 0,58; 3,81])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 0,88 [95% KI: 0,61; 1,20])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Für den Vergleich Bempedoinsäure als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (HR 1,03 [95% KI: 0,90; 1,18])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,04 [95% KI: 0,88; 1,24])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Ereignisse ³ (HR 0,85 [95% KI: 0,76; 0,96])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letaler und nicht letaler Herzinfarkt (HR 0,77 [95% KI: 0,66; 0,91])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letaler und nicht letaler Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,67; 1,07])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (25,2% versus 24,9%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Nebenwirkung mit der Folge des Studienabbruchs (10,8% versus 10,4%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Für den Vergleich Fibrate als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 1,02 [95% KI: 0,68; 1,52])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Ereignisse ³ (RR 0,79 [95% KI: 0,68; 0,92])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (RR 1,38 [95% KI: 0,71; 2,68])	Sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Für den Vergleich PCSK9-Hemmer als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 0,1,03]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,85; 1,07]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,81 [95% KI: 0,76; 0,87]) ¹	moderat (⊕⊕⊕⊖) ²	
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,74 [95% KI: 0,64; 0,85]) ¹	gering (⊕⊕⊖⊖) ²	
Therapieabbruch infolge Nebenwirkungen (RR 1,08 [95% KI: 0,99; 1,19])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Therapieabbruch infolge Myalgien/Muskelschmerzen (RR 1,02 [95% KI: 0,22; 4,74])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Neurokognitive Ereignisse (RR 1,00 [95% KI: 0,87; 1,15])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 0,99 [95% KI: 0,93; 1,07])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Behandlungsabbruch infolge von lokalen Injektionsreaktionen: 0,26% [95% KI: 0,19; 0,35%]	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
¹ Ergebnisse einer Netzwerkanalyse; Angaben zu PCSK9-Hemmer beruhen ausschließlich und Angaben zu Ezetimib überwiegend auf Daten aus der Sekundärprävention; ² Einschätzung der Qualität der Evidenz bezieht auf Personen mit einem kardiovaskulärem Risiko 5-15% über 5 Jahre bzw. mit 3-4 Risikofaktoren; ³ Tod infolge kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall; ⁴ Tod infolge koronarer Ursache oder nicht-tödlicher Herzinfarkt		
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens		

Begründung der Empfehlung:

Für keine der genannten Substanzen gibt es bei einer nach Einschätzung der DEGAM-Autor*innengruppe geringen bis moderaten Aussagesicherheit der Evidenz Belege, dass die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität reduziert wird. Für Ezetemib und PCSK9-Hemmer schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der Evidenz als gering bis moderat ein, dass das Risiko für nichttödliche Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle reduziert wird. Für Fibrate und Bempedoinsäure schätzt die Leitliniengruppe die Aussagekraft als moderat ein, dass die Risiken für tödliche und nichttödliche Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle reduziert werden. Im Einzelfall- insbesondere bei sehr hohem individuellem Risiko- kann ein Therapieversuch damit gerechtfertigt sein. Dabei sollte die in der Empfehlung genannte Reihenfolge berücksichtigt werden.

Neben der dargelegten Evidenz waren für die Leitliniengruppe folgende Aspekte maßgeblich für die Empfehlung(-sstärke):

- Mit Ezetimib und Fibraten gibt es die meisten klinischen Erfahrungen.
- Die Effektschätzer für Ezetimib und PCSK9-Hemmer beruhen im Wesentlichen auf Daten aus der Sekundärprävention bzw. auf den Daten von Studien, in denen beide Medikamente nicht statt, sondern in Kombination mit einem Statin gegeben wurden.
- Nur für Bempedoinsäure gibt es direkte Evidenz für die Gruppe der Personen mit Statinunverträglichkeit oder Ablehnung einer Statintherapie. Diese Evidenz beruht allerdings auf einer einzigen Studie, in die sowohl Personen mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen worden waren. Zudem gab es Hinweise auf relevante unerwünschte Wirkungen, insbesondere renale Ereignisse, Gicht und Cholelithiasis.
- PCSK9-Hemmer dürfen laut der Arzneimittelrichtlinie zu Lasten der GKV nur bei Personen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und Indikation zu einer LDL-Apherese verordnet werden (277).
- Die Therapiekosten für PCSK9-Hemmer und Bempedoinsäure sind deutlich höher als die für Ezetimib und Fibrate.
- Fibrate wirken vornehmlich über die Senkung erhöhter Triglycerid- und die Erhöhung niedriger HDL-Werte. Die Senkung des LDL-C ist im Vergleich zu anderen Lipidsenkern geringer ausgeprägt.

Dissensdarstellung der DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR:

Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen der oben genannten Empfehlung 9.1-5 nicht zu und begründen dies wie folgt (Der anschließende Text im Kasten wurden unter den Mandatstragenden der sechs Fachgesellschaften abgestimmt):

Analog zu den Dissenserläuterungen zu Empfehlung 9.2-2 plädieren die genannten Fachgesellschaften auch hier für eine kardiovaskuläre Risikoschwelle von 10%/10 Jahre.

Die genannten Fachgesellschaften teilen die Auffassung, dass Ezetimib oder Bempedoinsäure bei Menschen mit Statinintoleranz eine sinnvolle medikamentöse Behandlungsalternative darstellen.

Fibrate sind jedoch vor allem vor dem Hintergrund anderer Behandlungsoptionen nicht als sinnvoller Ersatz von Statinen anzusehen. Daher werden Fibrate aufgrund der sehr geringen Evidenz in einigen Leitlinien nicht mehr routinemäßig in der Primärprävention empfohlen (77,80,275,278).

Ezetimib und Bempedoinsäure können als Ersatz für Statine z.B. bei Unverträglichkeit auch in der Primärprävention eingesetzt werden. Beide Substanzen werden aber auch als sinnvolle Kombinationspartner für Statine im Rahmen einer zielgerichteten LDL-Cholesterin-Senkung gesehen (279,280).

Zudem wird die fehlende Aussage zu PCSK9-Hemmer methodisch nicht unterstützt. Zu großen Subgruppen aus RCTs zu Personen ohne Myokardinfarkt und mit hohem kardiovaskulärem Risiko allerdings mit erwiesener Arteriosklerose liegen so positive Studienergebnisse für diese Substanzen vor, dass die Gabe von PCSK9-Hemmern bei klinischer Indikation auch im Präventivbereich nicht ausgeschlossen werden sollte (281).

**Hintergrund
Ezetimib**

Zur Beantwortung der Frage zu Nutzen und Schaden von Ezetimib als lipidsenkende Therapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (273,274).

Die Netzwerk-Metaanalyse von Khan et al. (273) berichtet Effektschätzer für die Wirksamkeit von Ezetimib (und PCSK9-Hemmern) für Erwachsene in der Primär- und Sekundärprävention und unterscheidet zwei Interventionsszenarien: die Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Statinen und die Gabe von Ezetimib als alleinige medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Personen mit Statinunverträglichkeit.

Die Datengrundlage bildeten insgesamt 14 RCTs (83.660 Studienteilnehmende), die unterschiedliche Kombinationen untersuchten: PCSK9-Hemmer versus Kontrolle, Ezetimib versus Kontrolle oder PCSK9-Hemmer versus Ezetimib, wobei unterschiedliche Hintergrundtherapien, die in beiden Studienarmen zum Einsatz kamen, erlaubt waren. Fünf Studien untersuchten als primären Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, die übrigen hatten als primären Endpunkt einen Surrogatendpunkt (bei 7 Studien den LDL-C-Wert). Das Durchschnittsalter in den Studien betrug 61 Jahre (Interquartilbereich (IQR) 60–65 Jahre) und die mittlere Nachbeobachtungsdauer war zwei Jahre (IQR 1–3 Jahre).

Insgesamt verglich eine Studie (720 Studienteilnehmende) einen PCSK9-Hemmer mit Ezetimib, 10 Studien (62.664 Studienteilnehmende) verglichen einen PCSK9-Hemmer mit einer Kontrolle und 3 Studien (23.276 Studienteilnehmende) untersuchten die Wirksamkeit von Ezetimib im Vergleich zu einer Kontrolle. Nur in 2 Studien (EWTOPIA 75 und ODYSSEY CHOICE I) wurden ausschließlich Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen. In den übrigen Studien lag der Anteil der Personen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zwischen 15 und 100%. In 8 Studien war der Anteil > 50%. In allen 14 Studien erhielten die Personen in beiden Studienarmen teilweise ein Statin. Nur in einer Studie (EWTOPIA 75) lag dieser Anteilswert <5%. Keine Studie schloss explizit Personen mit einer Statinunverträglichkeit ein.

Die genannten Effektschätzer für Personen in der Primärprävention beruhen damit fast ausschließlich auf Daten aus der Sekundärprävention. Eine Annahme der Autoren ist hierbei, dass die relativen Effekte für verschiedene Präventionstypen und Bereiche des kardiovaskulären Ausgangsrisikos konstant sind. Auf Personen mit Statinunverträglichkeit kann ebenfalls nur indirekt geschlossen werden. Dies wurde von den Autoren bei der Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE grundsätzlich berücksichtigt.

Weitere Einschränkungen der Aussagekraft ergeben sich durch die begrenzte Nachbeobachtungsdauer der Studien. Nur ein Teil der Studien hatte als primären Endpunkt ein kardiovaskuläres Ereignis. Allerdings zeigten Subgruppenanalyse keine signifikante Wechselwirkung zwischen Studien mit und ohne primäre kardiovaskuläre Endpunkte.

Die Netzwerkanalyse legt nahe, dass die Gabe von Ezetimib als Monotherapie bei Personen mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse das Risiko für einen nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,87 [95% KI: 0,80; 0,94]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und einen nichttödlichen Schlaganfall (RR 0,82 [95% KI: 0,71; 0,96], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) reduziert, jedoch nicht die Gesamtmortalität (RR 0,99 [95% KI: 0,92; 1,06]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,97 [95% KI: 0,87; 1,09]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]).

Zum Schaden von Ezetimib wurde eine systematische Literaturübersicht berücksichtigt, die insgesamt 48 RCTs (28.444 Studienteilnehmende), davon 12 Studien aus der Primärprävention in die Analyse einschloss (274). In diesen Studien lag die Nachbeobachtungsdauer zwischen 24 und 312 Wochen (Median 34 Wochen). Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden betrug 62,6 Jahre, 71,9 % waren männlich, der mittlere LDL-C-Ausgangswert betrug 112,1 mg/dl (2,9 mmol/l). In 25 Studien umfassten die Behandlungsschemata Ezetimib als Monotherapie (663 Teilnehmer in 11 Studien), Ezetimib plus Statin (13.230 Teilnehmer in 36 Studien) und Ezetimib plus Fibrat (340 Teilnehmende in einer Studie). Insgesamt 12 RCTs (1.486 Teilnehmende) wurden in der Primärprävention durchgeführt, 25 Studien in der Sekundärprävention und für 12 Studien war dies nicht spezifiziert.

Die Meta-Analyse aller RCTs (Primär- und Sekundärprävention) legt nahe, dass Ezetimib nicht im Zusammenhang steht mit dem Auftreten von Krebs (RR 1,01 [95% KI: 0,92; 1,11]; 10 RCTs; 22.363 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), eines Diabetes mellitus (RR 0,88 [95% KI: 0,61; 1,28]; 8 RCTs; 20.319 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder einer Fraktur (RR 0,90 [95% KI: 0,74; 1,03]; 8 RCT; 20.291 Teilnehmende). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen (RR 0,87 [95% KI: 0,74; 1,03]; 40 RCTs; 27.362 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), gastrointestinalen Symptomen (RR 1,34; [95% CI 0,58–3,08]; 20 RCTs; 2.432 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) oder Myalgien/Muskelschmerzen (RR 0,82 [95% KI: 0,51; 1,33]; 25 RCTs; 2.438 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz).

Insgesamt lagen Daten aus 12 RCTs (1.486 Teilnehmende) zur Primärprävention vor. Die Ergebnisse zeigen vergleichbare Ergebnisse wie alle RCTs zusammengefasst, aber mit deutlich unpräziseren Schätzern aufgrund der kleineren Stichprobe. Die Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise, dass das Risiko für die jeweiligen Endpunkte über verschiedene Präventionstypen (Sekundär- und Primärprävention) variiert.

Fibrate

Zur Fragestellung nach dem Nutzen und Schaden von Fibraten im Vergleich zu Placebo wurde eine systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt (275).

Jakob et al. berücksichtigten die Daten aus insgesamt 6 RCTS (16.135 Teilnehmende) ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (275). Die Anzahl der Studienteilnehmenden variierte zwischen 164 und 7664. Drei Studien umfassten überwiegend Männer. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden variierte in Studien zur Primärprävention zwischen 47,3 und 62,3 Jahren. Vier Studien umfassten nur Personen mit Typ-2-Diabetes; in den beiden anderen Studien lag der Anteil der Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus bei 47,5 % bzw. 2,6 %. Insgesamt 4 Studien waren in gemischten Präventionspopulationen durchgeführt worden, es war allerdings möglich die Daten für Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zu extrahieren.

Betrachtet man nur Studien, in denen Fibrate als Monotherapie mit einem Placebo verglichen wurde, legen die Ergebnisse nahe, dass Fibrate das Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall reduzieren (RR 0,79 [95% KI: 0,68; 0,92]; 4 RCTS, 12.152 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) aber nicht die Gesamtmortalität (RR 1,02 [95% KI: 0,68; 1,52]; 3 RCTS, 4.489 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) senken.

Bempedoinsäure

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Bempedoinsäure als Monotherapie gegenüber Placebo bei Personen mit möglicher Statintoleranz wurde eine einzelne RCT identifiziert (276). In die CLEAR Outcomes (13.970 Studienteilnehmende, Dauer 3,4 Jahre) wurden Personen im Alter von 18 bis 85 Jahren eingeschlossen, wenn sie ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten oder ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Sie mussten zudem angeben, dass sie aufgrund einer Nebenwirkung, die während der Statin-Therapie begonnen oder sich verstärkt hatte und nach Absetzen der Statin-Therapie verschwand oder sich besserte (Statinintoleranz), nicht in der Lage oder nicht bereit waren, Statine zu erhalten. Es konnten auch Personen eingeschlossen werden, die Statine in einer niedrigen Dosierung einnahmen. Zudem waren Komedikationen mit anderen lipidsenkenden Medikamenten (Ezetimib, PCSK9_Hemmer, Fibrate) erlaubt. Personen in der Interventionsgruppe (IG) erhielten täglich 180mg Bempedoinsäure, die Kontrollgruppe (KG) erhielt Placebo.

Insgesamt wurden 13.970 Personen randomisiert (IG: 6.992; KG: 6.978). Das Durchschnittsalter ($\pm$ SD) betrug 65,5 $\pm$ 9,0 Jahre, 48,2 % waren weiblich, 45,6 % hatten einen Diabetes und 69,9 % hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Über beide Gruppen nahmen 22,7 % ein Statin und 11,5 % Ezetimib ein. Der mittlere LDL-C-Spiegel betrug 139,0 mg/dl, der mittlere HDL-Spiegel 49,5 mg/dl, der mittlere Triglyceridspiegel 159,0 mg/dl. Die Nachbeobachtungsdauer betrug durchschnittlich 41 Monate lang. Bei 29,1 % in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 31,7 % in der Placebo-Gruppe kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Studientherapie.

In der Interventionsgruppe zeigten sich Vorteile im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt (Kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödliche Schlaganfall, Revaskularisation) (HR 0,87 [95% KI: 0,79; 0,96], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,76; 0,96]; 1 RCT; 13.984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkte (HR 0,77 [95% KI: 0,66; 0,91], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]). Keine Vorteile zeigten sich im Hinblick auf einen tödlichen und nichttödlichen Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,67; 1,07], 1 RCT; 13.984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]), die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,04 [95% KI: 0,88; 1,24], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende) geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]) und die Gesamtmortalität (HR 1,03 [95% KI: 0,90-1,18], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]). In beiden Gruppen traten schwere unerwünschte Ereignisse ähnlich häufig auf (IG: 25,2%; KG: 24,9%) und es kam ähnlich häufig zu einem Abbruch der Studientherapie (IG: 10,8%; KG: 10,4%). Unterschiede fanden sich im Hinblick auf die Erhöhungen des Leberenzymspiegels (IG: 4,5 % ; KG: 3,0 %) und renale Ereignissen (IG: 11,5 % ; KG: 8,6 %). Myalgien wurden bei 5,6 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 6,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Autoren berichteten über Rhabdomyolyse bei acht Personen (0,06 %), von denen zwei (einer in jeder Studiengruppe) die diagnostischen Kriterien für Rhabdomyolyse erfüllten. Erhöhungen der Leber-Aminotransferase-Werte um mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs traten in der Bempedoinsäure-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und die mittleren Veränderungen des Kreatinin- und Harnsäurespiegels gegenüber dem Ausgangswert waren in der Bempedoinsäure-Gruppe ebenfalls größer. Die Inzidenz von Hyperurikämie war in der Bempedoinsäure-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (10,9 % vs. 5,6 %), ebenso wie die Inzidenz von Gicht (3,1 % vs. 2,1 %) und Cholelithiasis (2,2 % vs. 1,2 %).

PCSK9-Hemmer

Zur Beantwortung der Frage nach Nutzen und Schaden von PCSK9-Hemmern als lipidsenkende Therapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (272,273). Die bereits oben zu Ezetimib beschriebene Netzwerk-Metaanalyse von Khan et al. (273) berichtet Effektschätzer für die Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern u.a. für Erwachsene in der Primärprävention und unterscheidet zwei Interventionsszenarien: die Gabe von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu Statinen und die Gabe von PCSK9-Hemmern als alleinige medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Personen mit Statinunverträglichkeit. Zur Beschreibung der Datengrundlage, methodischer Vorgehensweise und Limitationen der Studie von Khan et al. siehe oben in der Beschreibung zu Ezetimib. Keine der berücksichtigten Studien, die ausschließlich Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung einschlossen, berichten Daten zu klinischen Endpunkten. Damit beruhen die genannten Effektschätzer für klinische Endpunkte fast ausschließlich auf Daten aus der Sekundärprävention beruhen. Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse legen nahe, dass die Gabe eines PCSK9-Hemmers als Monotherapie bei Personen mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse das Risiko für einen nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,81 [95% KI: 0,76; 0,87]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und einen nichttödlichen Schlaganfall (RR 0,74 [95% KI: 0,64; 0,85]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]), jedoch nicht die Gesamtmortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 1,03]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 1,03]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) senkt.

Zu der Frage nach dem möglichen Schaden einer Therapie mit PCSK9-Hemmern analysierten Li et al (2022) die Daten aus 32 RCTs (65.861) ein (272). Darunter waren 5 RCTs, an denen Personen in der primären Prävention teilnahmen, und 11 RCTs, an denen Personen in der primären und sekundären Prävention teilnahmen. Es wurde keine Subgruppenanalyse basierend auf dem Präventionstyp durchgeführt. Die meisten Studien bezogen sich auf Alirocumab (19 Studien), Evolocumab (8 Studien) und Inclisiran (4 Studien). Die Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 24 und 146 Wochen (Median 40 Wochen).

Die Meta-Analyse aller RCTs (Primär- und Sekundärprävention) legt nahe, dass PCSK9-Hemmer nicht im Zusammenhang stehen mit dem Auftreten eines Kataraktes (RR 0,93 [95% KI: 0,80; 1,07]; 8 RCTs; 51.427 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), eines Diabetes mellitus (RR 0,99 [95% KI: 0,93-1,07]; 14 RCTs; 37.187 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), gastrointestinaler Blutungen (RR 0,60 [95% KI: 0,26; 1,41]; 10 RCT; 33.541 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder neurokognitiver Ereignisse (RR 1,00 [95% KI: 0,87; 1,15]; 19 RCT; 5.9334 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen (RR 1,08 [95% KI: 0,99; 1,19]; 40 RCTs; 27.362 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]), grippeähnlicher Symptome (RR 1,50 [95% KI: 0,06; 36,58]; 5 RCTs; 995 Teilnehmende Studienteilnehmende; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]) oder Myalgien/Muskelschmerzen (RR 1,02 [95% KI: 0,22; 4,74]; 19 RCTs; 1.900 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]). Es kam in 0,26% [95% KI: 0,19; 0,35%]; hohe Qualität der Evidenz) der Fälle zu einem Behandlungsabbruch infolge von lokalen Injektionsreaktionen.

Referenzen

77. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline. SIGN publication no. 149 [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2017. Verfügbar unter: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease/>
80. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification - Clinical guideline [CG181] [Internet]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
272. Li J, Du H, Wang Y, Aertgeerts B, Guyatt G, Hao Q, u. a. Safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. August 2022;108(16):1296–302.
273. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, u. a. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 4. Mai 2022;e069116.
274. Wang Y, Zhan S, Du H, Li J, Khan SU, Aertgeerts B, u. a. Safety of ezetimibe in lipid-lowering treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *bmjmed*. Mai 2022;1(1):e000134.
275. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Heart Group*, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 16. November 2016 [zitiert 26. Juni 2023];2017(3). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009753.pub2>
276. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, u. a. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 13. April 2023;388(15):1353–64.

278. Bredehorst M, González-González AI, Schürmann L, Firmansyah D, Muth C, Haasenritter J, u. a. Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care: a systematic guideline review. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1494234.
279. Sydhom P, Al-Quraishi B, El-Shawaf M, Osman MT, Naji N, Awwad N, u. a. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 20. November 2024;24(1):660.
280. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, u. a. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 22. Februar 2022;43(8):830–3.
281. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, u. a. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 23. Januar 2018;137(4):338–50.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2026) am 26.02.2026

#	Suchschritt
1	[mh ^dyslipidemias] OR [mh ^hyperlipidemias] OR [mh ^hyperlipoproteinemias] OR [mh ^"lipid metabolism, inborn errors"]
2	[mh hypercholesterolemia]
3	[mh "Hyperlipidemia, familial Combined"]
4	[mh "hyperlipoproteinemia type II"]
5	[mh "hyperlipoproteinemia type III"]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(hyperlipid* OR hyperlip* OR dyslipid* OR dyslipoprotein*):ti
8	(hypercholester* OR hyperlipoprotein*):ti
9	(hyperbetalipoprotein* OR hyper-beta-lipoprotein* OR dysbetalipoprotein* OR "broad beta disease"):ti
10	(((((lipid*) OR cholesterol) OR lipoprotein*) OR ldl) OR apolipoprotein*):ti
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 OR #11
13	#12 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to present
14	#13 with Cochrane Library publication date from Feb 2024 to present
15	#13 NOT #14

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 26.02.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.02.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	dyslipidemias[majr:noexp] OR hyperlipidemias[majr:noexp] OR hyperlipoproteinemias[majr:noexp] OR lipid metabolism, inborn errors [majr:noexp]
2	hypercholesterolemia[majr]
3	hyperlipidemia, familial combined[majr]
4	hyperlipoproteinemia type II[majr]
5	hyperlipoproteinemia type III[majr]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#	Suchschritt
7	(((((hyperlipidemi*[ti]) OR hyperlipidaemi*[ti]) OR hyperlipemi*[ti]) OR hyperlipaemi*[ti]) OR dyslipidemi*[ti]) OR dyslipidaemi*[ti]) OR dyslipoproteinemi*[ti]) OR dyslipoproteinaemi*[ti])
8	(((((hypercholesterolemi*[ti]) OR hypercholesterolaemi*[ti]) OR hypercholesteremi*[ti]) OR hypercholesteraemi*[ti]) OR hyperlipoproteinemi*[ti]) OR hyperlipoproteinaemi*[ti])
9	(hyperbetalipoproteinemia*[ti] OR hyperbetalipoproteinaemia*[ti] OR hyper-beta-lipoproteinemia*[ti] OR hyper-beta-lipoproteinaemia*[ti] OR dysbetalipoprotein*[ti] OR "broad beta disease"[ti])
10	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
16	(#12) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchschritt
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#15)
21	(#20) AND ("2024/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.03.2026, überprüft am 07.07.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie, Langfassung, Vers. 2.3 [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 26.02.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024l_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-11.pdf.
 2. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie, Vers. 2, Evidenzbericht 1: Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care - a systematic guideline review [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053_D_Ges_fuer_Allgemeinmedizin_und_Familienmedizin/053-024e1_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.
 3. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie, Vers. 2, Evidenzbericht 2: Update und DeNovo-Recherchen [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053_D_Ges_fuer_Allgemeinmedizin_und_Familienmedizin/053-024e2_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.
 4. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie; Leitlinienreport, Vers. 2 [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 26.02.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024m_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.
 5. **Patel SB, Wyne KL, Afreen S, Belalcazar LM, Bird MD, Coles S, et al.** American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline on pharmacologic management of adults with dyslipidemia. Endocr Pract 2025;31(2):236-262. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2024.09.016>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-175

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Datum der Erstellung	21. Juli 2026

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Ziele nicht erreichen, oder - allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Der Behandlungsstandard zur Sekundär- bzw. Tertiärprävention von Myokardinfarkten nach rezentem Herzinfarkt ist in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische KHK ¹ festgehalten, der zur Versorgung von Patient*innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) in der entsprechenden S3-Leitlinie ² . Weiterhin gilt die DEGAM-S3-Leitlinie zur hausärztlichen Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention ³ .
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Unterschiede bzgl. Behandlung von Personen mit Familiärer Hypercholesterinämie im Vergleich zu Personen mit nicht-familiärer oder gemischter Dyslipidämie: Bei der extrem seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie (fH) bleiben alternativ die Lipidapherese oder die Anwendung eines PCSK-9-Antikörpers die Therapie der Wahl. Für die Anwendung beider Verfahren sind die Nutzennachweise zwar ungenügend, die Prognose der Betroffenen ist aber unbehandelt so schlecht, dass dieses Vorgehen zu rechtfertigen ist. Ob überhaupt eine fH vorliegt, ist die am schwersten zu beantwortende Frage. Die DEGAM empfiehlt in ihrer Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [3] hier eine Orientierung an den Simon-Broome-Kriterien oder an denen des Dutch Lipid Clinic Networks (DLCN).

Liegen diese Kriterien nicht vor, gelten die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie KHK. Die NVL KHK empfiehlt den Einsatz von Statinen als erste Wahl. Bei Nebenwirkungen soll die Statin-Dosis reduziert oder auf ein anderes Statin umgestellt werden.

Eine systematische Untersuchung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)⁴⁵ ergab, dass es zur Sekundär- bzw. Tertiärprävention kardialer Ereignisse 3 randomisierte Studien⁶⁷⁸ zum Vergleich unterschiedlicher Lipidsenkungs-Ziele gibt. Alle drei RCTs waren nicht verblindet (PROBE-Design) und damit verzerrungsanfällig, in zwei von drei Studien hatte eine stärkere LDL-Senkung keinen Vorteil. In keiner der Studien wurde mit einer fixen Statin-Dosis verglichen. In der rezentesten Studie⁹ konnte wiederum ein Vorteil einer LDL-Senkung auf unter 55 vs. einer Senkung unter 70 mg/dl nachgewiesen werden. Auch diese Studie war nicht verblindet, auch aus dieser Studie konnte wegen hierarchischer Testung keine eindeutige Aussage zu einem Mortalitäts-Benefit abgeleitet werden. Bereits jetzt werden in Deutschland ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung über 94 Millionen Lipid-Analysen jährlich durchgeführt¹⁰ - eine LDL-Dosistitration würde diese Zahlen weiter erhöhen. Es ist unsicher, ob die Daten der südkoreanischen auf Deutschland übertragen werden können, die Studie ist deutlich kleiner als die EMPATHY-Studie [36] – und erneut gab es keinen Vergleich mit einer Fixdosis eines Statins.

Ein solcher Vergleich war in der LODESTAR-Studie¹¹ durchgeführt worden – ohne einen signifikanten Unterschied im Ergebnis zwischen einer LDL-Dosistitration und einer fixen Hochdosis eines Statins. Die Studie war merkwürdigerweise als Nichtunterlegenheits-Studie angelegt worden – dabei war die untersuchte Intervention die deutlich intensivere.

Zusammenfassend ist der Nutzen einer LDL-Dosistitration auch weiterhin nicht ausreichend belegt, woraus sich die **=> Empfehlung von DEGAM und AKdÄ in der NVL ergibt, Statine bei chronischer KHK wie auch nach Myokardinfarkt in fixer Dosis einzusetzen.**

Für die Dosis des verwendeten Statins fand der zitierte Lipid-Leitfaden der AKdÄ zwei relevante Metaanalysen¹²¹³ zu insgesamt 6 randomisierten Studien.

Die metaanalytische Auswertung zeigte: eine hohe Statin-Dosis (Atorvastatin 40-80 mg, Rosuvastatin 10-20 mg) reduziert im Vergleich zu einer moderaten (Simvastatin 20-40 oder Pravastatin 40 mg) die kardiovaskuläre wie auch die Gesamt-Sterblichkeit nicht. Die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte wird um 1,0% gesenkt – um den Preis von 1% mehr Muskelschmerzen, 0,8% mehr neuen Diabetes-Diagnosen und 0,9% mehr Leberwert-Erhöhungen.

=> Hieraus ergibt sich die Empfehlung von DEGAM und AKdÄ in der NVL KHK, dass über Intensität/Höhe der fixen Dosierung eines Statins partizipativ entschieden werden soll.

Nur im ersten Vierteljahr nach Myokardinfarkt ist die Exzess-Mortalität besonders stark erhöht¹⁴. Eine pragmatische Konsequenz aus dieser prognostischen Studie kann es sein, nach Myokardinfarkt Atorvastatin 40 oder 80 mg in einer N3-Packung zu verordnen – und danach mit den Patient*innen über die weitere Statin-Dosis zu sprechen.

Wenn ein Statin in Hochdosis eingesetzt werden soll, sollte Atorvastatin vor Rosuvastatin der Vorzug gegeben werden. Rosuvastatin ist im direkten Vergleich zu Atorvastatin¹⁵ mit deutlich mehr neuen Diabetes-Diagnosen und Katarakt-Operationen assoziiert.

=> Nach Einschätzung der DEGAM sollte Rosuvastatin überhaupt nicht eingesetzt werden.

=> Simvastatin soll wegen einer ungünstigen Nutzen-Schaden-Relation nicht in einer Dosis von 80 mg verwendet werden¹⁶.

Zu Ezetimib liegen nur Daten aus der IMPROVE-IT-Studie¹⁷ vor. Darin war in der Kontrollgruppe teils die nicht mehr empfohlene Simvastatin-Dosis von 80 mg eingesetzt worden. Die Sterblichkeit sank durch den Einsatz von Simvastatin nicht, die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte um 1,7%.

Bempedoinsäure wurde in der CLEAR-Outcomes-Studie¹⁸ untersucht. Auch Bempedoinsäure senkt die Sterblichkeit nicht. Auf 94 Personen, die 3,4 Jahre lang Bempedoinsäure erhielten, wurde ein

nicht tödlicher Myokardinfarkt verhindert. Die Wahrscheinlichkeit von Gichtanfällen und Gallensteinen stieg um jeweils 1%. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von CLEAR-Outcomes werden auch durch die etwas fragwürdigen Einschlusskriterien eingeschränkt („unable ore unwilling to take statins....“)

Auch PSCK-9-Hemmer senken die Sterblichkeit nicht¹⁹²⁰. In FOURIER waren keine Patient*innen im ersten Jahr nach Myokardinfarkt eingeschlossen worden, und in der Subgruppe mit europäischen Patient*innen wurde die Infarktrate nicht gesenkt.

In der Studie VESALIUS-CV²¹ konnte ein 3-Punkt-MACE-Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod an Herzinfarkt um 1,8%, ein 4-Punkt-MACE-Endpunkt (zusätzlich noch: dringende Revaskularisation) um 2,8% gesenkt werden. Eine Aussage zur Mortalitäts-Senkung war nicht möglich – die Ergebnisse sind wegen hierarchischer Testung nur explorativ. Nach Einschätzung der DEGAM stehen vorrangig ökonomische Argumente gegen eine Empfehlung zu Gunsten von Evolocumab: 6 Spritzen Repatha® kosten 1.305,85 € - daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 5.659 €. Bei NNT für die Verhinderung eines 3-Punkt-MACE-Endpunktes von 56 und eines 4-Punkt-MACE-Endpunktes von 36 resultieren für die Studienlaufzeit von 4,6 Jahren Kosten von 1,46 Mio. € für die Verhinderung eines 3- und von 937.000 € für die Verhinderung eines 4-Punkt-MACE-Endpunktes – Kosten, die in der aktuell angespannten Situation des deutschen Gesundheitswesens schlicht nicht zu finanzieren sind.

Eine echte Statin-Unverträglichkeit ist sehr selten²².

Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko $\geq 20\%/10$ Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden.

Die Ergebnisse der Studie VESALIUS-CV [21] ändern an dieser Einschätzung nichts – zwei Drittel der eingeschlossenen Patient*innen waren bereits manifest kardiovaskulär vorerkrankt. Auch die Ergebnisse der Studie EzPAVE²³ vermögen nicht die Einwände der DEGAM gegen eine zielwertorientierte Lipidstrategie auszuräumen:

Es ist unsicher, ob diese südkoreanische Studie auf deutsche Patient*innen übertragen werden kann. Menschen in Ostasien reagieren empfindlicher auf Statine²⁴²⁵.

2. Die Studie war nicht verblindet.

3. Es wurde nicht mit einer – von AKdÄ und DEGAM empfohlenen – Fixdosis eines Statins verglichen.

4. Zwei andere, teils größere Studien [6 und 7] hatten keinen Vorteil einer stärkeren LDL-Senkung zeigen können.

5. Die Ergebnisse der Studie sind quantitativ nicht plausibel. Die Patient*innen der Interventionsgruppe erhielten nur wenig häufiger eine Intensivierung der Therapie. Dementsprechend lag die LDL-Senkung in der Interventionsgruppe nur um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) niedriger. Dazu passt nicht die angegebene relative Reduktion des Sammelendpunktes um 33%. Nach der von der ESC propagierten Formel aus den Daten der Cholesterol Trialists Collaboration²⁶ wäre eine relative Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Größenordnung erst ab einer LDL-Verringerung um mehr als 30 mg/dl (0,78 mmol/l) zu erwarten gewesen²⁷.

¹ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie KHK
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>, letzter Zugriff am 21.7.2026

² Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-003> - letzter Zugriff am 21.7.2026

-
- ³ Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024> - letzter Zugriff am 21.7.2026
- ⁴ Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 1.0. 2023. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf.
- ⁵ Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 2.0. 2023. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf
- ⁶ Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R et al.: Low density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J 2017; 38: 2264-2276
- ⁷ Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al.: Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. Diabetes Care 2018;41:1275-1284
- ⁸ Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al.: A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med 2020;382:9-19
- ⁹ Lee YJ, Lee SJ, Kim J et al for the Ez-PAVE investigators. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2026;394:1365-1375
- ¹⁰ Daten des Zentralinstitutes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 25.1.2024
- ¹¹ Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al for the LODESTAR investigators. Treat-to-target oder high-intensity statin in patients with coronary artery disease. JAMA 2023;329:1078-87
- ¹² Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376: 1670-1681
- ¹³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238/evidence/c-statins-efficacy-and-adverse-effects-pdf-13253901663>. NICE guideline May 2023 NG 238 (CG181)
- ¹⁴ Thrane P, Olesen K, Thim T et al. 10-Year Mortality After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Compared to the General Population. J Am Coll Cardiol. 2024;83:2615-2625
- ¹⁵ Lee YJ, Hong SJ, Kang W et al on behalf of the LODESTAR investigators. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. BMJ 2023;383:e075837
- ¹⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2023 (NICE Guideline; 181). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
- ¹⁷ Cannon C, Blazing M, Giugliano et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2015;372:2387-2397
- ¹⁸ Nissen S, Lincoff A, Brennan D et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med 2023;388:1353-1364
- ¹⁹ Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-1722
- ²⁰ Schwartz G, Steg P, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-2107
- ²¹ Bohula B, Marston N, Bhatia A et al for the VESALIUS-CV investigators. N Engl J Med 2026; 394: 117-127
- ²² Reith C, Blackwell L, Emberson J et al for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. Lancet 2026; 407: 689–703
- ²³ Lee YJ, Lee SJ, Kim JW et al for the Ez-PAVE Investigators. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2026;394:1365-1375
- ²⁴ Liao J. Safety and efficacy of statins in Asians. Am J Cardiol 2007;99:410-414
- ²⁵ Naito R, Miyauchi K, Daido H. Racial Differences in the Cholesterol-Lowering Effect of Statin. J Atheroscler Thromb 2017;24:19-25

-
- ²⁶ Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81
- ²⁷ Lee HJ, Hong BK, Yun KH et al. Alternative LDL Cholesterol-Lowering Strategy vs High-Intensity Statins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *JAMA Cardiol* 2024 Nov 20;10(2):137–144. doi: [10.1001/jamacardio.2024.3911](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.3911)